

⑯ 日本国特許庁

公開特許公報

優先権主張
1975年10月15日
P25 46 165.6
西ドイツ國 特許圖(特許法第58条但し者)
の規定による特許出願
昭和51年10月15日

特許庁長官 殿
1. 発明の名前
チアゾリジン誘導体およびその製法
2. 特許請求の範囲に記載された発明の数
2
3. 発明者
住所 西ドイツ(旧アルテンハイム/タクスス、ガルテンン
ニトラーゼ8番
氏名 ハンス-ヨーハン・ラング (外1名)
4. 特許出願人
住所 西ドイツ(旧フランクフルト・アム・マイン
(番地なし)
名称 ヘキスト・アクチーエンゲゼルシャフト
代表者 ハンス-ハインツ・ロイター
ハンス-ユルゲン・シュルツエ-シエティン
国籍 西ドイツ(旧)
5. 代理人
住所 東京都千代田区麹町3丁目2番地(むら第一ビル)
電話: 261-2022
氏名 6256 山下 51 124381 方式 寄付金

⑯ 特開昭 52-51364

⑯ 公開日 昭52.(1977) 4.25

⑯ 特願昭 51-124381

⑯ 出願日 昭51(1976)10.14

審査請求 未請求 (全21頁)

庁内整理番号

6762 44
7043 44
5921 44

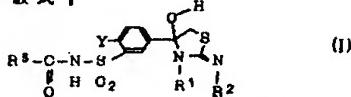
⑯ 日本分類	⑯ Int.CI ²	識別記号
16 E35/1	C07D277/181	
30 G133.23	A61K 31/425	
30 H35Z		ACX

明細書

1. 発明の名称 チアゾリジン誘導体およびその
製法

2. 特許請求の範囲

1) 一般式 I



[式中 R¹は 1~4 個の炭素原子を有するアルキルあるいはアルケニルであり、R²は場合によつては 1~2 個の炭素原子を有するアルコキシ基によつて置換されている 1~6 個の炭素原子を有するアルキルあるいはアルケニル残基、3~8 個の炭素原子を有するシクロアルキル残基、アルキル部分中に 1 あるいは 2 個の炭素原子を有するフェニルアルキル残基を意味し、そして式中 R³と R⁴はまた共同して N 族元素と共に 5~7 個の飽和複素環を形成することができる]でありそして Y は強まるあるいは異常を惹起する]を有するチアゾリジン誘導体並びにその薬理学上受容され得る塩。

を有するアルキレン基を表わすことができ。R³は水素、1~5 個の炭素原子を有する低級アルキルあるいはアルコキシ、あるいはアミノ基-NR⁴R⁵(式中 R⁴および R⁵は同じかまたは異なるついて水素、1~4 個の炭素原子を有する低級アルキル残基を表わすかあるいは R⁴は R⁵が水素である場合 5~6 個の炭素原子を有するシクロアルキル残基を意味するものとし、その際、R⁴と R⁵はまた共同して N 族元素と共に 5~7 個の飽和複素環を形成することができる)でありそして Y は強まるあるいは異常を惹起する]を有するチアゾリジン誘導体並びにその薬理学上受容され得る塩。

2) 4-(3-アセチルスルフアモイル-4-クロル-2-エニル)-5-メテル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール
臭化水素岐塩である前記第 1 項記載の化合物。

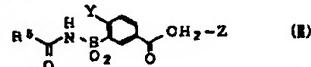
3) 4-(4-クロル-3-メチルアミノカルボニルスルファモイル-フェニル)-5-メチル-2-メチルイミノ-1,3-テアゾリジン-4-オール異化水素酸塩^{である前記第1項記載の化合物。}

4) 4-(4-クロル-3-メトキシカルボニルスルファモイル-フェニル)-5-メチル-2-メチルイミノ-1,3-テアゾリジン-4-オール異化水素酸塩^{である前記第1項記載の化合物。}

5) 4-(4-クロル-3-シクロヘキシルアミノカルボニルスルファモイル-フェニル)-5-メチル-2-メチルイミノ-1,3-テアゾリジン-4-オール異化水素酸塩^{である前記第1項記載の化合物。}

6) 一般式Iの化合物を製造するにあたり、

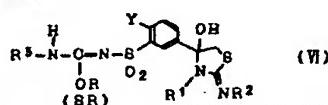
a) 一般式II



(式中R³およびYは前記した意味を有しZは

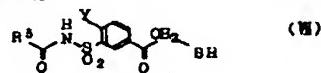
アルカリあるいはアルカリ土金属を表わす)を有するその金属塩を総合によつては塩基の存在下に酸R³-OOHの反応性誘導体と反応させるか。あるいは

b) 一般式III



(式中Rはアルキルを意味しR¹, R², R³およびYは前記した通りの意味を有する)を有する2-ハロゲン-5-(2-イミノ-1,3-テアゾリジン-4-オール-4-イル)-ベンゼンスルホニル-イソ尿素エーテル、-イソチオ尿素エーテルを加水分解的に分解させるか。あるいは

c) 一般式IV



特開昭52-51364(2)

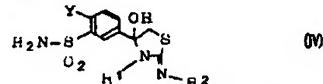
無機あるいは有機酸の活性エステルの強さを表わす)を有する化合物を一般式IV(これは式IIaおよびIIbの両方の式で存在しうる)



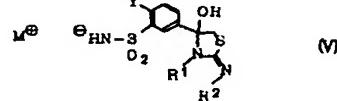
(IIa) (IIb)

(式中R¹およびR²は前記した意味を有する)を有するチオ尿素と反応させるか。あるいは

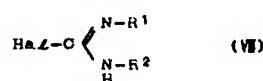
d) 一般式V



を有する化合物。その酸付加塩あるいは一般式VI

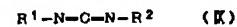


を有する化合物を式IV



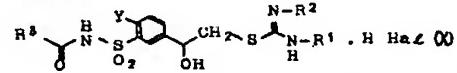
(式中R¹, R², R³およびYは前記した意味を有し、Ha-Lcは塩基あるいは異葉を表わす)を有する化合物と反応させるか。あるいは

e) 式Vの化合物をカルボジイミド化



(式中R¹およびR²は前記した意味を有する)と反応させるか。あるいは

f) 一般式IX

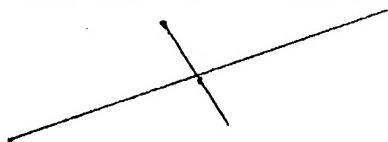


(式中R¹-R³およびYは前記した意味を有しHa-Lcは塩基あるいは異葉を表わす)を有する化合物を酸化剤で処理し。

そして総合によつては方法a)～e)より得ら

れる一般式 I の化合物を有機あるいは無機酸を用いてその酸付加塩にあるいは得られる一般式 I の化合物の塩を塩基を用いて式 I の遊離の塩基性化合物にあるいはアルカリあるいはアンモニウム塩に変換することを特徴とする、一般式 I の化合物の製造方法。

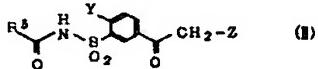
- 7) 前記第1項による化合物から成るかもしくはそれを包含している塩類利尿作用を有する医薬製剤。
 - 8) 前記第1項による化合物を場合によつては錠剤上の錠体および／または安妥剤と共に治療上の目的に適した使用形となすことを特徴とする塩類利尿作用を有する医薬製剤の製法。



同じかまたは異なるついての水素、1~4個の炭素原子を有する低級アルキル基を表わすから
あるいはR⁵が水素である場合R⁴は5~8個の炭素
原子を有するシクロアルキル基を意味し、そ
の時R⁴はR⁵はまたN原子と共にして5~7員の
飽和複素環を形成できる)でありそしてYは塩
素あるいは臭素を意味する]を有するチアゾリ
シン誘導体およびその薬理学的に受容され得る
性に関する。

本発明の対象はさらに下記すなわち

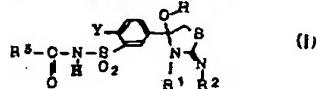
四) 一數式 II



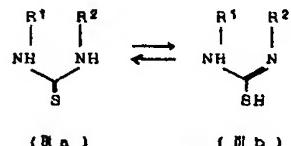
(式中 R₅ および Y₁ は前記した意味を有しそして
Z₁ は無機あるいは有機酸の活性エステルの残基
を表わす) を有する化合物を式Ⅳ_a および式Ⅳ_b
の四方において存在し得る一般式Ⅳ

3 異常の運動と反射

不老樹の新羅傳一卷五

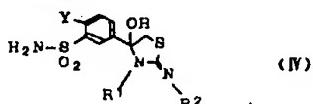


〔式中 R¹ は 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルあるいはアルケニルであり、R² は結合によつて 1 ~ 2 個の炭素原子を有するアルコキシ基によつて置換されている 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルあるいはアルケニル残基、3 ~ 8 個の炭素原子を有するシクロアルキル残基、アルキル部分中に 1 ~ 2 個の炭素原子を有するフェニルアルキル残基を意味し、そして式中 R³ および R⁴ はまた共同して結合によつては複分れの 2 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキレン鎖を表わし得。R⁵ は水素、1 ~ 3 個の炭素原子を有する低級アルキルあるいはアルコキシであるかあるいはアミノ基 -NR⁴R⁵ (ここで R⁴ および R⁵

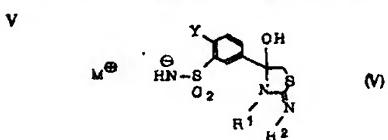


(式中 R¹および R²は前記した意味を有する)を
有するチオ尿素と反応させるか、あるいは
b) 一般式

b) 一般式



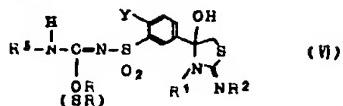
を有する化合物、その被付加塩あるいは二酸塩



(式中Mはアルカリあるいはアルカリ土類金属を意味する)を有するその金属塩を既Rⁿ-COOH

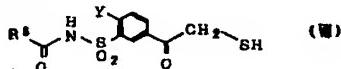
の反応性物質と複合によつては塩基の存在下に反応されるか、あるいは

a) 一般式Ⅵ

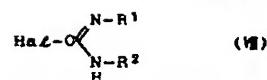


(式中 R₆ はアルキルを意味し R¹、R²、R³ および Y は前記の意味を有する) を有する 2-ハロゲン-5-(2-イミノ-1,5-テアソリジン-4-オール-4-イル)-ベンゼンスルホニル-1-ソルボエーテルまたは-1-イソチオソルボエーテルを加水分解的に分解されるか、あるいは

d) 一般式Ⅷ

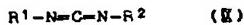


を有する化合物を式Ⅸ



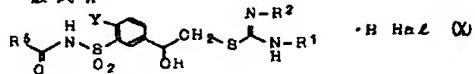
(式中 R¹、R²、R³ および Y は前記の意味を有し、そして Hal は塩基あるいは臭素を表わす) を有する化合物と反応されるか、あるいは

e) 式Ⅸの化合物をカルボジイミドⅩ



(式中 R¹ および R² は前記の意味を有する) と反応されるか、あるいは

f) 一般式X



(式中 R¹～R³ および Y は前記した意味を有し、 Hal は塩基あるいは臭素を表わす) を有する化合物を酸化剤で処理し、そして複合によつて方法 a)～f) によって得られる一般式 I の化合物を有するあるいは無機酸を用いて

その酸付加塩であるいは得られる一般式 I の化合物の塩を塩基を用いて式 I の遊離の塩基性化合物であるいはアルカリもしくはアンモニウム塩に変換する

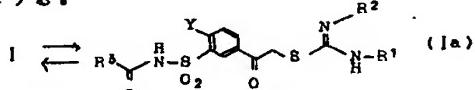
ことを特徴とする一般式 I の化合物の製法である。

無機酸としては例えば塩化水素酸および臭化水素酸のようなハロゲン化水素酸、ならびに硫酸、りん酸およびアミドスルホン酸があげられる。

有機酸としてあげられるのは例えば亜鉛、酢酸、安息香酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、オキシエタンスルホン酸、エチレンジアミントラ酢酸、メタンスルホン酸、2-トルエンスルホン酸その他のである。

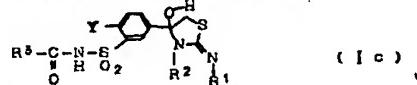
化合物 I はまたその互変異性形態 I' でも存

在しうる。



本発明による式 I の化合物はその他にもその可能な幾何異性体構造において存在しうる。

R¹ および R² が異なる場合式 I の環状化合物は開放鎖互変異性形 I' を経て式 I' に有する位置異性化合物およびその酸付加塩



と平衡状態で存在する。環状異性体 I' あるいは I' またはその酸付加塩のいずれが優先的に存在するかは、空間的により小さい置換分が優先的にテアソリジン環系の 5 位に存在する特定態様における置換分 R¹ または R² の異なる空間充てんの程度による。本発明による化合物についてましては簡単さのためにそれぞれの物質について可能

な異性体または互変異性体の一方のみが生ずる。

前記^{a)}に記載されている方法は好ましくは化合物¹をテオ尿素Ⅱとモル比1:1~1:1.5にて反応させることにより実施される。テオ尿素を比較的大きいモル過剰に用いても、一般に何ら格別の利益は得られない。反応は好ましくは例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のような極性有機溶媒のような不活性溶媒中で行われる。しかしながら特に好ましい反応溶質としては酢酸メチルエステルおよび酢酸エチルエステルのような酢酸低級アルキルエステル、1~4個の炭素原子を有する低級アルコール特にメタノール、エタノール、インプロパンノールならびに例えばアセトン、メチルエチルケトンのような低級シア

ルキルケトンが良いことが判つた。上記単純のための溶媒とそれより適しない溶媒との混合物のような上記溶媒の混合物もまた使用されることができ。例えばメタノール/ベンゼン、エタノール/トルエン、メタノール/ジエチルエーテル、エタノール/四塩化炭素、アセトン/クロロホルムであり、その際目的的には極性溶媒が過剰に存在しているべきである。その際反応相手はそれぞれの溶媒に懸濁または溶解状態で存在し得る。原則上は反応相手は特にまたそれぞれのテオ尿素が可能な限り低い濃度で自由に取扱われる場合に溶媒の使用なしに反応され得る。しかしながらその場合発熱反応進行のために副反応が出現し得。従つてこの方法の変更は溶媒を使用する操作方法に対する利害をもたらさない。反応は粗よく発熱的に進行し0°C~100°C好ましくは10°C~70°Cで実施され

得る。20°C~55°Cの温度範囲が特に好都合なことが判つた。

反応時間は反応温度に広く依存し比較的高い温度範囲では2分間ないし比較的低い温度では60時間である。好都合な温度範囲では反応時間は一般に5分~40時間である。

しばしば化合物¹はその液付加塩の形で反応進行中に難溶性となつて分離してくる。その際塩化によつては反応終了時に適当な沈殿剤を後から添加することにより収量を高めることができ。沈殿剤としては例えばベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、石油エーテル、リグロイン、四塩化炭素のような炭化水素が用いられ、特に酢酸エチルエステルおよび酢酸ユーブテルエステルのようなアルキル部分中に1~4個の炭素原子を有する酢酸低級アルキルエステルや例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエー

テルおよびジーコーブテルエーテルのような4~8個の炭素原子を有するジアルキルエーテルが特に適していることが判つた。反応実施後に溶媒が得られた場合、合目的的には化合物¹の塩を場合によつては反応溶液を助以つて濃縮後前記沈殿剤の一つを用いて沈殿させるか、あるいは好ましくは前記沈殿剤の一つの中に溶媒を攪拌下に加熱して不均質な汚染物を除去する。化合物¹とテオ尿素Ⅱとの反応は最適に実施する場合は実験上定量的に進行するので、得られる所望の化合物の粗生成物は大抵すでに分析上純粋である。

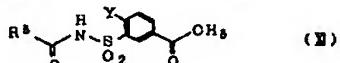
使用されるテオ尿素Ⅱについては文献上記載されている物質が最も大きく問題となる。これらは既知の方法でアミンとイソテオシアナート、硫化炭素あるいはテオホスゲンとの反応により調製される(ホウベン-ワイル(Houben-Weyl)

の「メトーデン・アル・オルガニクシエン・ヘイ (Methoden der organischen Chemie)」第9巻第884頁第4版(1955)参照]。

式Ⅰの化合物において活性エスチル基の置換としては例えば Cl_2 、 Br 、 J 、 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_2\text{O}-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{O}-$ 、 $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O}-$ が挙げられる。

式Ⅰの化合物は多くのそれ自体既知の方法により取得できる。

一般式Ⅱ(式中 R^3 およびYは前記した意味を有しそしてZは塩基あるいは異性である)の化合物の好ましい調製法は一般式Ⅲ

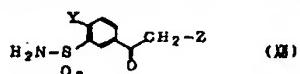


を有する化合物を例えば元素状塩基あるいは異性、塩化スルフリル、モノクロル尿素、臭化第二銅、ブロムジオキサン、N-ブロムコハク酸

等熱かおよび無酸銀の活性剤導体と反応せしめることにより取得できる。一般式Ⅲの中間生成物は文献上既知の方法によりそして方法b)あるいはc)と同様にして2-ハロゲン-5-アセチル-1-ベンゼンスルホニルアミド[アルツナイミンテルフォルシュウシグ(Arzneimittelforschung)第15巻第269頁(1965)参照]から調製され得る。

前記b)IC記載されている方法によれば一般式Ⅳのスルファモイルチアソリジンをハロゲン化アシルおよび無水物、アシル-1-イミダゾール、イソシアナート、カルバミン酸ハロゲン化物のような酸 $\text{R}^3\text{CO}_2\text{H}$ の上記反応性剤導体と合目的的に塩基の存在下に反応せしめる。アシル化剤としては好ましい剤で液体である酸クロリド、カルボン酸無水物およびアルキルイソシアナートが用いられるので、反応は純粋な

特開昭52-51364(6)
イミドのようなハロゲン化剤と既知の条件下で反応せしめるかあるいは一般式Ⅳ



のα-ハロゲン-ケトン中のスルファモイル基を方法b)IC記載されている酸 $\text{R}^3\text{CO}_2\text{H}$ の活性剤導体を用いて文献上既知の方法でアシル化することに存する。式Ⅳ(式中Zはハロゲンでなくもう一つの活性エスチルの置換を意味する)の化合物は例えば式Ⅴ



を有するα-ヒドロキシケトンを文献上既知の条件下でメタンスルホン酸クロリド、エタンスルホン酸クロリド、ベンゼンスルホン酸クロリド、p-トルエンスルホン酸クロリド、臭化チオニル、三塩化りん、三臭化りん、オキシ塩化りん、2-ニトロベンゾイルクロリドのような

アシル化剤中で行われ得る。しかしながら反応は例えばジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジエチレングリコールジメチルエーテル、アセトニトリル、アセトン、酢酸エスター、テトラヒドロフラン、ジオキサンのような極性有機溶媒中で行われるのが好ましく、その際イソシアナートとの反応は上記溶媒中におけるその他の好ましくはまた例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ローブタノールのような低級アルコール中あるいはそれらと水との混合物中ににおいて行われる。

アシル化反応を可能な限り特定的にスルホンアミド等において温和な条件下で行わせるために、合目的的には塩基例えば水酸化物、メチラート、エチラート、イソプロピラート、第三ブチラート、炭酸塩、アルカリあるいはアルカリ土類金属のメチルスルホニルメテドを使用して

操作し、これらはスルホンアイト基を用いたように脱プロトン化しその酸化合物Ⅴをそのアシル化に先立つて一般式Ⅵの塩に変換し、次いでこれがアシル化剤と反応せしめられる。塩Ⅵはなかんずく反応試薬中でアシル化段階に先立つて直接製造され単離されることなく続いて直ちに反応に付される。

-50°C～+60°Cなかんずく0°C～+50°C合目的的には18°C～25°Cで操作する。

しかしながら原則的には塩Ⅵは単離され続いて上記アシル化剤の一つと反応せしめられる。化合物Ⅴの調製および単離のためにには、好ましくは式Ⅳのチアソリジンに適当な溶媒例えば水あるいはメタノール中1～12セルの塩酸例えばKOHまたはNaOCH₃を加え次いで水浴槽を深緑乾燥または40°C以下で減圧下蒸発させるか、あるいは例えばジエチルエーテル、ジイソプロピ

ルエーテル、ベンゼン、トルエン、石油エーテル、酢酸エチルエステル、酢酸イソプロピルエステル、アセトントリルは上記溶媒の混合物のような適当な沈殿剤を用いて有機酸質から塩を沈殿させるようにして操作する。

単離された一般式Ⅵの化合物に液体アシル化剤を作成させる。これは純粋なるあるいは不活性溶媒中なかんずく反応試薬として配取されている溶媒中に溶解して析出される。その點6時間～5日間-10°C～+45°Cなかんずく15°C～50°Cの温度でそれぞれのアシル化剤を作用させ反応進行をメタノール、エタノール、メタノール/ベンゼン(5:1)混合物その他のような適当な脱離剤を用いシリカゲルでの薄層クロマトグラフィーにより追跡する。後処理に際しては好ましくは気体状のHBrあるいはHClを酸性反応が終られるまで導入し、次いで反応混合物を減

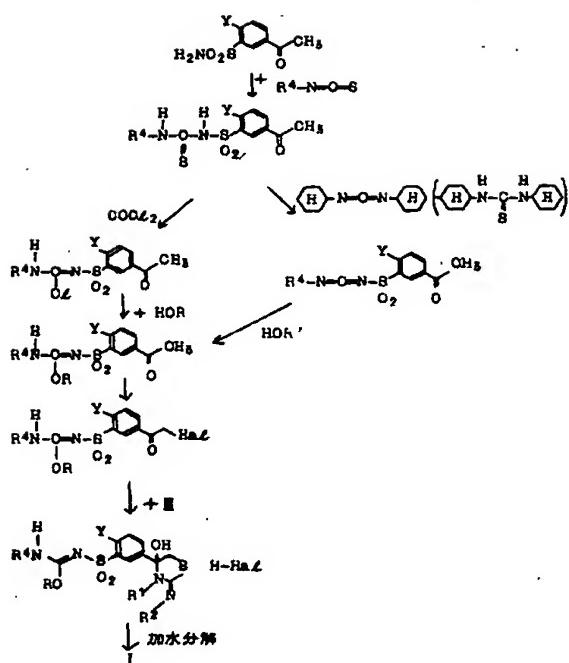
压下に55°C以下の浴槽で単離して試験物をなかんずくメタノール、エタノールあるいはイソブロバノール中浸漬して行われる。無機塩は伊達あるいは遠心分離し所望のチアソリジン1を離付加塩の形で溶媒を新たに蒸発させたのちあるいは方法⑥に記載されている沈殿剤の一つを用いて沈殿させることにより得る。カルバミン酸ハロゲン化物としてはまず第一に塩化物が選する。

出発物質としてあげられているベンゼンスルホニル-イソ尿素エーテルおよび-イソチオ尿素エーテルの方法⑥に記載されている分解は合目的的にはアルカリ加水分解により行われる。イソ尿素エーテルはまた酸性試薬中でも良好な結果をもつて分解され得る。

ベンゼンスルホニル-イソ尿素エーテルは文献上既知の方法により製造される。例えば4-

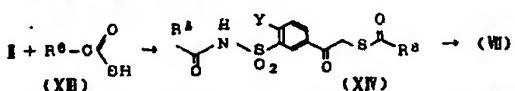
ハロゲン-3-スルファモイルアセトフェノンをアルキルイソチオシアナートを用いて2-ハロゲン-5-アセチル-ベンゼンスルホニル-チオ尿素に変換することができる。後者を例えはホスゲンを作用させ続いてアルコールと反応させることにより2-ハロゲン-5-アセチル-ベンゼンスルホニル-イソ尿素に転移させ、これを方法⑥と同様にしてハロゲン化し続いて終りに式Ⅳのチオ尿素と反応させることができる。ホスゲンの代りにジシクロヘキシルカルボジイミドを用いた場合、2-ハロゲン-5-アセチル-ベンゼンスルホニル-カルボジイミドが得られ、これからアルコールを用いて同様に記載されている2-ハロゲン-5-アセチル-ベンゼンスルホニル-イソ尿素が導かれる。記載されている経路は後記式により明示される。

特開昭52-51364(8)



記憶として遺傳される。

万例 d) および e) に用いられている式Ⅷの化合物は種々の方法で得られる。例えば、式Ⅷの化合物は式XIIのテオカルボン酸好ましくはテオ酢酸 ($R^{\beta}-CH_3$) を用いて 2 当量の塩基例えば KOH の存在下に水溶液中あるいはアルコール性溶質中で一般式 XIV のテオエヌカルに变换されることができ、これは弱アルカリ性溶質中で加水分解されて式Ⅷの化合物となる。



皆製造のためのもう一つの可能性は化合物Ⅰと、例えばジメチルホルムアミド中0°C~40°Cの温度で不活性溶媒中ににおける酸化水素ナトリウムあるいはカリウムとの反応のような酸化水素アルカリ金属との反応である。

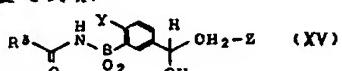
万俵(1)によれば、一般式 X の化合物を適當な

万法 4)によれば式(1)の化合物を溶液中で酸の既知化合物と反応させる。溶液としては 1~4 倍の炭素原子を有する低級アルコールならびに例えば酢酸メチルエステルおよび酢酸エチルエステルのようなアルキル部分中に 1~4 倍の炭素原子を有する酢酸の低級アルキルエ斯特が特に適している。反応は一般に 0°C~60°C なかんずく 15°C~35°C の温度範囲で行われ、反応時間は 5~60 時間である。

万法の)を実施するには、式質のメルカブトケトンを例えればジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステルのような無水の極性不活性溶媒中式量のカルボジイミドと 1 : 1 のモル割合で反応させる。反応は 0°C~40°C 好ましくは 10°C~30°C で行なうことができ、その際反応時間は 1~20 時間になる場合である。高濃度の化合物は既知であるからあるいは

酸化剤なかんずく活性マンガン(η)オキシドを用いて式1の化合物またはその酸付加塩に変換する。溶媒としては例えは強化メテレン、クロロホルム、テトラクロルエタンのようななかんずくハロゲン化炭化水素が用いられ、その際反応は0°C~40°Cなかんずく20°C~30°Cで10~60時間行われる。

式Xの化合物へは、例えば、式I(式中2はなかんすく塩素あるいは臭素を意味する)を有するハログンケトンを例えればアルクナイミンテルフオルシュウング第22巻第2095頁(1972)の記載に従い、適当な還元剤なかんすく水素化銅錫、ナトリウムを用いメタノール中0℃~25℃の範囲でXV



を有する化合物が選択して行われる。化合物 XV

特開昭52-51364 (9)

はハロゲン化アルキルとして式Ⅹのテオ尿素と反応して式Ⅺのイソチクロニウム塩となる。その際反応条件は方法a)のそれに相当する。

酸との塩形成には、式ⅠおよびⅤの化合物に適当な溶媒中式H-2の酸を加える。その酸化合物ⅠあるいはⅤを純粋な酸中に、これらが液体であるまたは40°Cより決定的に高くない融点を有する限り0~40°Cで加えることができる。しかしながら好ましくは例えば水のような溶媒中あるいは例えばジオキサン、アトラヒドロフラン、エーテル、アルキル部分中に1~4個の炭素原子を有する酢酸低級アルキルエステル、アセトニトリル、ニトロメタン、アセトン、メチルエチルケトン等々のような有機溶媒中で操作する。その際1~4個の炭素原子を有する低級アルコールが特に適している。その場合化合物Ⅰ 1モル当たり1~1.5モルそして化合物Ⅴ 1

モル当たり2~2.5モルの酸が用いられるがしかしながら多量の酸を用いることもできる。合目的的には0°C~40°C好ましくは10°C~25°Cの温度で操作する。反応は通常に発熱性である。

水溶液中で操作する場合、酸H-2を酸加熱に一致に化合物ⅠまたはⅤが直ちに溶解し対応する酸付加化合物が分離することはめつたれない。合目的的には溶媒が得られる際には水を慎重に蒸発せることにより、なかんずく凍結乾燥により本発明による塩を単離する。有機溶媒中で操作するとそれぞれの酸H-2を酸加熱しづらさ酸付加塩が酸性で分離していく。溶媒が得られたならば、酸付加化合物を物質によつては前記して種々数種類な沈殿剤を用いて分離させる。沈殿剤としては方法a)において同じ目的のために記載されている溶媒が適している。

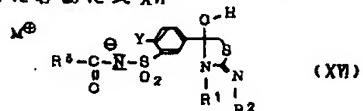
酸付加生成物はまた非常に高い純度等級で非

常にしばしば粘稠な油の形かあるいは無定形のガラス様生成物の形で沈殿する。この無定形生成物は場合によつては有機溶媒で処理しながら40°C~80°Cに加温することにより結晶化する。結晶化を促進する溶媒としては特に酢酸メチルエ斯特ル、酢酸エチルエ斯特ル、酢酸ヨーピタルエ斯特ルのようなアルキル部分中に1~4個の炭素原子を有する酢酸低級アルキルエ斯特爾ならびにアセトンあるいはメチルエチルケトンのような低級ジアルキルケトン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルあるいはジ-ローブチルエーテルのような低級ジアルキルエーテル、ならびにアセトニトリル、ニトロメタンおよびある場合にはまたメタノール、エタノール、イソブロバノールあるいはユーブタノールのような低級アルコールが適している。

酸付加生成物は適当な溶媒中で1モルの塩基

と処理することにより一般式Ⅺの化合物へ脱プロトン化されれる。塩基としては例えはリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウムあるいはバリウムの各水酸化物のような無機水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、富炭酸ナトリウムあるいは富炭酸カリウムのような炭酸塩あるいは富炭酸塩、アンモニアおよびトリエチルアミン、ジンクロヘキシルアミン、ビペリジン、メチルジンクロヘキシルアミンのようなアミンの溶液があげられる。

過剰の塩基を添加する場合化合物Ⅰはアシルスルファモイル基をさらに脱プロトン化して非常に容易に式XVI



(R¹~R⁶、YおよびMは前記した意味を有する)

の塩に変換される。その酸無定形の本発明による化合物Iを製造するためには非常に狭いpH範囲内で操作せねばならず、それは置換分R¹～R⁵の性質の如何に応じて4～6であり、滴定曲線を用意することにより調べられる。

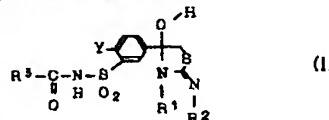
水性媒質中で操作する場合、逆離の塩基性化合物Iが場合によつては難溶性状態で分離してくる。これはアルカリあるいは有機堿基なかんずく酢酸エチルエステルを用いて抽出することにより分離且つ単離され得る。有機反応性媒質中で操作する際には1～4個の炭素原子を有する低級アルコールなかんずくメタノールおよびエタノールが特定の様式において適する。しかしながらまた酢酸エステル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエテレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミドその他も使用され得る。化合物Iへの反

応は自然発生的に行われる。反応は-55℃～100℃なかんずく0℃～25℃で行われる。水と混和しうる有機溶媒が用いられる場合、場合によつては反応混合物を前以つて換離様式Iの遊離塩基を水を添加することにより沈殿させる。水と混和しない溶媒を使用する際には好ましくは反応後反応混合物を水洗し有機溶媒を場合によつては前以つて乾燥後蒸発させるようにして操作する。

本発明による式Iの化合物またはその酸付加塩のうち以下のものが特に意味がある。すなわち、R¹がメチル、エチル、あるいはアリルを意味し、R²が場合によつてはメトキシあるいはエトキシ基によつて置換されている1～4個の炭素原子を有するアルキルあるいはアルケニル基團、シクロアルキル基團および前記された基團のフェニルアルキル基團を表わす化合物、お

よび式中R³およびR⁴はまた共通して2～4個の炭素原子を有するアルケニル基を表わしてもよく、Yは塩基あるいは対象を意味し、R⁵はメチルあるいは前記した意味における-NR⁴R⁵を表わす化合物である。

本発明により実施例に記載されている4-(3-スルファモイル-フェニル)-1,3-テアゾリジン-4-オールの他に例えばまた以下の表に掲げられている一般式Iの化合物またはその酸性および塩基性塩



が取得される。

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>Y</u>
1 O ₂ H ₅		CH ₃	Cl
2 OH ₃	-OH ₂ -OH-CH ₃	CH ₃	Cl

3 O ₂ H ₅		-(CH ₂) ₂ -OOH ₅	CH ₃	Cl
4 O ₂ H ₅	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	OCH ₃	OCH ₃	Cl
5 C ₂ H ₅	Ph	OCH ₃	OCH ₃	Cl
6 CH ₃	-CH ₂ -OH-CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	Cl
7 CH ₃	-(CH ₂) ₂ -Ph	OCH ₃	OCH ₃	Cl
8 CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₂ =CH-CH ₂ -	OCH ₃	OCH ₃	Cl
9 OH ₃		CH ₃ -OH-CH ₂ -CH ₃	C ₂ H ₅	Cl
10 CH ₃	Ph	O ₂ H ₅	O ₂ H ₅	Cl
11 OH ₃	CH ₃	-CH(OH) ₂ CH ₃	CH ₃	Cl
12 CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	CH ₃ -CH ₂ CH ₃	CH ₃ -CH ₂ CH ₃	Cl
13 CH ₂ -CH-OH ₂ -	CH ₂ -OH-CH ₂ -	CH ₂ (OH) ₂ CH ₃	CH ₂ (OH) ₂ CH ₃	Cl
14 CH ₃	-OH ₂ -Ph	CH ₃ -CH(OH) ₂ CH ₃	CH ₃ -CH(OH) ₂ CH ₃	Cl
15 OH ₃		OOH ₅ -CH ₂ -CH ₃	OO ₂ H ₅	Cl
16 O ₂ H ₅	Ph	OCH ₃	OCH ₃	Cl

特開昭52-51364 (11)

17	CH ₃		OO ₂ H ₅	O ₄	52	CH ₃		NH-CH ₃	Br.
18	CH ₃		OC ₂ H ₅	Br	53	CH ₃		NH-CH ₃	Br
19	CH ₃	CH ₃	NH ₂	C ₂	54	CH ₃		NH-OH ₂	Br
20	C ₂ H ₅		NH ₂	C ₂	55	CH ₃	CH ₃		C ₂
21	CH ₂ =CH ₂ -CH ₂	CH=CH-CH ₂	NH ₂	C ₂	56	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		C ₂
22	CH ₃		NH ₂	C ₂	57	C ₂ H ₅			C ₂
23	CH ₃ -		NH ₂	C ₂	58	CH ₃			C ₂
24			NH ₂	C ₂	59	C ₂ H ₅			C ₂
25	C ₂ H ₅		NH-CH ₃	C ₂	40	CH ₃	CH ₂ =CH-OH ₂		C ₂
26	C ₂ H ₅		NH-CH ₃	C ₂	41	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		C ₂
27			NH-CH ₃	C ₂	42				C ₂
28			NH-CH ₃	C ₂	43	C ₂ H ₅			C ₂
29	CH ₃	CH ₃	NH-CH ₃	Br	44	CH ₃	CH ₃		Br
30	CH ₃		NH-CH ₃	Br					
31	CH ₃		NH-CH ₃	Br					

45	CH ₃			C ₂	58	CH ₂ =OH-CH ₂	CH=OH-CH ₂		C ₂
46	CH ₃	CH ₃		C ₂	59	CH ₃			C ₂
47	C ₂ H ₅			C ₂	60	CH ₃			C ₂
48	CH ₃	CH ₃		C ₂	61	CH ₃			C ₂
49	C ₂ H ₅			C ₂	62	CH ₃			C ₂
50	CH ₂ =OH-CH ₂	CH ₂ =CH-CH ₂		C ₂	63	C ₂ H ₅			C ₂
51	CH ₃			C ₂	64	CH ₃			C ₂
52	CH ₃	CH ₃		C ₂	65	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		C ₂
53	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		C ₂	66	C ₂ H ₅			C ₂
54	CH ₃			C ₂					
55	CH ₃	CH ₃		C ₂					
56	CH ₃			C ₂					
57				C ₂					

特開昭52-51364 (12)

い肛門収縮性およびZRS 制酸性作用成分は大いに抑えられている。

本方生成物は価値ある医薬であり、そして非常に良好な利尿性および尿分解難性作用によりすぐれている。

いくつかの特許明細書には4-アリール-1,3-チアゾリジン-4-オール誘導体の肛門収縮性ZRS 制酸性および利尿性作用について報告されている〔ドイツ特許公開公報第1,958,674号明細書および米国特許第3,671,554号明細書参照〕。その場合、芳香族にスルホニアミド基のない化合物が肝要であり、その利尿作用はチアゾリジン環の特定の置換に大いに依存している。今や驚くべきことに、本方生成物による新規生成物がこの特定の置換無に關係なくベンゼン核の3位にスルホニアミド基を導入することにより非常に強い塩類利尿作用を有し、これは既知のチアゾリジン誘導体より品質的にも量的にも明らかに優れている。その上あまり難ましくな

内)のためのアンプルがあげられる。本方生成物はこれらの製剤中ににおいてなかんずくその酸附加生成物の形で包含される。治療上の1回量は5~50mgである。これらの製剤は特に高血圧の治療の既慣用の丸薬および固体物質の個例例えばレセルビン、ヒドララジン、クアネチジン、2-メチルドーパあるいはクロニジンのような抗高血圧剤をさらに包含しうる。

その上、アルドステロン拮抗剤またはスピロノラクトンのようなカリウム保持作用化合物あるいはトリアミテレンあるいはアミロリドのようなブソイドアルドステロン拮抗剤との治療上の組み合せ製剤も重要である。さらに、種々の使用形態元は糖衣錠、緩剤、泡剤等における形態換があげられる。

以下の実施例において実施例の融点および分解点は修正されていない。

新規な本方生成物の塩類利尿作用はラットの50mg/kg経口1回量で測定される。これらは例えばハイドロクロロチアジド(Hydrochlorothiazide)およびクロルサリドン(Chlorthalidone)のようなチアジド群の既知の商業的製剤の塩類利尿性より優れている。その上新規な本方生成物は長期持続性作用により抜きんでており、これはクロルサリドンのそれに程程一致する。それ故新規な本方生成物は特に高血圧性状態の治療に適しており、その點これらを、今日一般的に慣用であるように、抗高血圧剤と組み合せることができる。

新規な本方生成物の治療上の製剤としてはまず第一に製剤、糖衣錠、カプセル、坐剤、並びに丸薬の経口投与(静脈内、皮下および筋肉

実施例 1 4-(3-アセチルスルフアモイル-4-クロル-フエニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

105gの3-アセチルスルフアモイル-2-ブロム-4-クロル-アセトフェノンをエタノールに100ml中に溶解し、5%の1,3-ジメチル-オ尿素を加後5分間45~50℃に加熱する。一夜20℃で放置後減圧下蒸発を除去し、残渣物をアセトンに溶解してジソプロピルエーテルと攪拌することにより生成物を沈殿させる。無定形の固形物質(分解点860以下)として得られる。

実施例 2 4-(3-アセチルスルフアモイル-4-クロル-フエニル)-3-メチル-2-イソプロピルイミノ-

1,3-テアゾリジン-4-オール
臭化水素酸塩

3.7 g (0.01モル) のジーアセチルスルフ
アモイル-2-ブロム-4'-クロルアセトフェ
ノンおよび 1.5 g (0.01モル) の1-エチル
-3-イソプロピルチオ尿素をアセトン 50 mL
中 5~5 分間 50℃で加温し、一夜放置後
無色結晶を汎過する。融点 189℃ (分解)。

実施例 3 4-(4-クロル-3-メチルアミ
ノカルボニルスルフアモイル-フェ
ニル)-3-メチル-2-メチルイ
ミノ-1,3-テアゾリジン-4-オ
ール臭化水素酸塩

実施例 2 と同様にして 2-ブロム-4'-クロ
ル-ジ-メチルアミノカルボニルスルフアモイ
ル-アセトフェノンおよび 1,3-ジメチルチ
オ尿素から得られる。融点 188℃ (分解)。

カルボニルスルフアモイル-アセトフェノンと
および 1,3-ジアリルチオ尿素から得られる。融点 193℃ (分解)。

実施例 6 4-(3-ヨーブチルアミノカルボ
ニルスルフアモイル-4-クロル-
フェニル)-3-メチル-2-メチ
ルイミノ-1,3-テアゾリジン-4
-オール臭化水素酸塩

実施例 2 に記載されている方法と同様にして
2-ブロム-3-ブチルアミノカルボニルスル
フアモイル-4'-クロル-アセトフェノンおよ
び 1,3-ジメチルチオ尿素から得られる。融点
147℃ (分解)。

実施例 7 4-(3-ヨーブチルアミノカルボ
ニルスルフアモイル-4-クロル-
フェニル)-2-イソプロピルイミ
ノ-3-メチル-1,3-テアゾリ

実施例 4 3-エチル-2-エチルイミノ-4

- (4-クロル-3-メチルアミノ
カルボニルスルフアモイルフェニル)
- 1,3-テアゾリジン-4-オール
臭化水素酸塩

実施例 2 に記載されている方法と同様にして
2-ブロム-4'-クロル-ジ-メチルアミノカル
ボニルスルフアモイル-アセトフェノンおよ
び 1,3-ジエチルチオ尿素から得られる。融点
185℃ (分解)。

実施例 5 3-アリル-2-アリルイミノ-4
- (4-クロル-3-メチルアミノ
カルボニルスルフアモイルフェニル)
- 1,3-テアゾリジン-4-オール
臭化水素酸塩

実施例 2 に記載されている方法と同様にして
2-ブロム-4'-クロル-ジ-メチルアミノ-

ジノ-4-オール臭化水素酸塩

実施例 2 に記載されている方法と同様にして
2-ブロム-3-ヨーブチルアミノカルボニル
スルフアモイル-4'-クロル-アセトフェノン
および 1-イソプロピル-3-メチルチオ尿
素から得られる。融点 181℃ (分解)。

実施例 8 4-(4-クロル-3-メトキシカル
ボニルスルフアモイル-フェニル)
- 3-メチル-2-メチルイミノ-
1,3-テアゾリジン-4-オール臭
化水素酸塩

実施例 2 に記載されている方法と同様にして
2-ブロム-4'-クロル-3-メトキシカルボ
ニルスルフアモイル-アセトフェノンおよび
1,3-ジメチルチオ尿素そして既くジエチル
エーテル 80 mL を用いる沈殿により得られる。
分解点 105℃ 以下。

実施例 9 4-(3-エトキシカルボニルスルフアモイル-4-クロル-フェニル)-5-メタル-2-メチルイミノ-1,3-テアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例 8 に記載されている方法と同様にして3-エトキシカルボニルスルフアモイル-2-プロム-4-クロル-アセトフェノンおよび1,3-ジメチルテオ尿素から得られる。分解点132℃以下。

実施例 10 4-(3-エトキシカルボニルスルフアモイル-4-クロル-フェニル)-2-イソブチリイミノ-3-メタル-1,3-テアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例 8 に記載されている方法と同様にして5-エトキシカルボニルスルフアモイル-2-

アゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例 11 に記載されている方法と同様にして5-アセチルスルフアモイル-2,4-ジプロムアセトフェノンおよび1,3-ジメチルテオ尿素から得られる。分解点201℃(分解)。

実施例 15 4-(3-アセチルスルフアセイル-4-プロム-フェニル)-5-エチル-2-シクロヘキシルイミノ-1,3-テアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例 8 に記載されている方法と同様にして3-アセチルスルフアモイル-2,4-ジプロム-アセトフェノンおよび1-エチル-3-シクロヘキシルテオ尿素から得られ無定形の生成物を350~400℃の酢酸エステル50mlを用いて縮合させる。分解点155~158℃(分解)。

特開昭52-51364(14)
プロム-4-クロル-アセトフェノンおよび1-メチル-3-イソブチル-テオ尿素から得られる。分解点195℃(分解)。

実施例 11 4-(4-クロル-6-プロピオニルスルフアモイル-フェニル)-5-メチル-2-メチルイミノ-1,3-テアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例 2 に記載されている方法と同様にして2-プロム-4-クロル-3-プロピオニルスルフアモイル-アセトフェノンおよび1,3-ジメチルテオ尿素から得られ、溶液を傾漬して陥没し無定形の沈殿を酢酸エステル50mlを用いて縮合させる。分解点105℃以下。

実施例 12 4-(3-アセチルスルフアモイル-4-プロム-フェニル)-5-メチル-2-メチルイミノ-1,3-テ

実施例 14 4-(3-アセチルスルフアモイル-4-クロル-フェニル)-2-シクロヘキシルイミノ-3-メチル-1,3-テアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例 2 に記載されている方法と同様にして5-アセチルスルフアモイル-2-プロム-4-クロル-アセトフェノンおよび1-メチル-3-シクロヘキシル-テオ尿素から得られ、生成物を酢酸エステル50mlを用いて沈殿させ無定形の物質を少量のエーテルと廻すことにより固化させる。分解点72℃以下。

実施例 15 4-(5-アセチルスルフアモイル-4-クロル-フェニル)-5-アリル-2-アリルイミノ-1,3-テアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

特開昭52-51364(16)

無定形の固体物質(分解点110℃以下)である。

実験例17 4-(5-アセチルスルフアモイル-4-クロル-アセトフェノンおよび1,5-ジアリルテオ尿素から得られる。生成物をエーテル80℃を用いて沈殿させ、粗雑を傾湯して除去し、無定形の残留物を水70℃中に溶解しそして微細乾燥する。分解点120℃以下の無定形の固体物質として得られる。

実験例16 5-(5-アセチルスルフアモイル-4-クロル-フエニル)-3-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラヒドロイミダゾ[2,1-*b*]テアゾール臭化水素酸塩

実験例15に記載されている方法と同様にして5-アセチルスルフアモイル-2-ブロム-4-クロル-アセトフェノンおよび微細に粉砕された2-イミダゾリジンテオンから得られる。

実験例2に記載されている方法と同様にして生成物をジイソプロピルエーテルで沈殿させることにより5-アセチルスルフアモイル-2,4'-ジブロム-アセトフェノンおよび1,3-ジローブロピルテオ尿素から得られる。無定形の固体物質(分解点125℃以下)である。

実験例19 4-(4-クロル-3-シクロヘキシルアミノカルボニルスルフアモイル-フエニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-テオゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実験例18に記載されている方法と同様にして2-ブロム-4-クロル-5-シクロヘキシルアミノカルボニルスルフアモイル-アセトフェノンおよび1,3-ジメチルテオ尿素から得られる。無定形の沈殿を酢酸エチルを用いて

抽出させる。無定形の固体物質(分解点81℃以下)として得られる。

実験例20 3-アリル-2-アリルイミノ-4-(4-クロル-3-シクロヘキシルアミノカルボニルスルフアモイル-フエニル)-1,3-テオゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実験例19に記載されている方法と同様にして2-ブロム-4-クロル-5-シクロヘキシルアミノカルボニルスルフアモイル-アセトフェノンおよび1,3-ジアリルテオ尿素から得られる。無定形の固体物質(分解点101℃以下)として得られる。

実験例21 3-エチル-4-(4-クロル-3-シクロヘキシルアミノカルボニルスルフアモイル-フエニル)-2-イソブチルイミノ-1,3-テオゾリ

ジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例 19 に記載されている方法と同様にして 2-ブロム-4-クロル-3-シクロヘキシルアミノ-カルボニルスルフアモイル-アセトフェノンおよび 1-エチル-3-イソブチル-チオ尿素から得られる。融点 156℃(分解)。

実施例 22 3-(3-アセチルスルフアモイル-4-ブロム-フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラヒドロイミダゾ[2,1-b]チアソール臭化水素酸塩

4.1g(0.01モル)のジアセチル-2,4'-ジブロムアセトフェノンをメタノール 40mL 中 1g(0.01モル)の 2-チアゾリジンチオンと 10 分間 45~50℃に加温し、次いで 10 時間 200℃に放置し、既て強力に攪拌されている酢酸エステル 100mL 中に落下する。無定形

特開昭52-51364 (16)
の沈殿を酢酸エステル 40mL で抽出せしめる。融点 195℃(分解)。

実施例 23 4-(3-アセチルスルフアモイル-4-クロル-フェニル)-3-エチル-2-(2-メトキシプロピルイミノ)-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

3.7g(0.01モル)のジアセチルスルフアモイル-2-ブロム-4-クロル-アセトフェノンを酢酸エステル 20mL 中 1.5g(0.01モル)の 1-エチル-3-(2-メトキシプロピル)-チオ尿素と 24 時間 20℃で攪拌する。次いでエーテル 60mL を加え、無定形の油状物質を粗略に洗浄して除去したのちエーテル 40mL で磨碎することにより固化させる。無定形の糊状性の固体物質(分解点 65℃以下)である。

実施例 24 4-(3-アセチルスルフアモイル

-4-クロル-フェニル)-3-メチル-2-(2-フェニル-エチルアミノ)-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例 25 に記載されている方法と同様にして 3-アセチルスルフアモイル-2-ブロム-4-クロル-アセトフェノンおよび 1-メチル-3-(2-フェニルエチル)-チオ尿素から得られる。無定形の固体物質(分解点 105℃以下)である。

実施例 25 4-(3-アセチルスルフアモイル-4-クロル-フェニル)-3-ヒドロキル-2-ローブロピルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例 23 に記載されている方法と同様にして 3-アセチルスルフアモイル-2-ブロム-

4-クロル-アセトフェノンおよび 1,3-ジクロ-ブロピル-チオ尿素から得られる。無定形の固体物質(分解点 83℃以下)である。

実施例 26 3-(3-アセチルスルフアモイル-4-クロル-フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3,6,7-テトラヒドロ-5H-チアソロ[3,2-a]ビリミジン 塩酸塩

実施例 22 に記載されている方法と同様にして 3-アセチルスルフアモイル-2-ブロム-4-クロル-アセトフェノンおよび粉砕された 3,4,5,6-テトラヒドロ-2-ビリミジンチオールから得られる。無定形の固体物質(分解点 106℃以下)である。

実施例 27 4-(3-アセチルスルフアモイル-4-クロル-フェニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チ

アソリジン-4-オール塩酸塩

方法A:

92g(0.2モル)の4-(5-アセチルスルフアモイル-4-クロルーフエニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-テアソリジン-4-オール臭化水素酸塩を水80ml中に溶解し、酢酸エステル20mlを重層させる。その界面被覆されたガラス電極はpH4.2を示す。強く搅拌しながらpH4.5に達するまで飽和NaHCO₃溶液を滴下し、有機相を分離沪斗中で分離し、pH4.4、pH4.5、pH4.6、pH4.8、pH5.0、pH5.3およびpH5.6において新たに抽出をくり返し、合一した有機抽出フラクションを硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下約50mlの溶媒ととなるまで減圧してエーテル性HOE溶液を用いて酸性に調整する。溶媒を挥发して除去したのち残留物を酢酸エステルで固化させる。無定形

物の固体物質(分解点1350以下)として得られる。

方法B:

a) 68g(0.2モル)の4-(4-クロル-3-スルフアモイル-フエニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-テアソリジン-4-オール(融点1870(分解))を空気中の通気を遮断して無水メタノール80ml中ナトリウム0.46gの搅拌されている浴液中に加え、15分間40℃に加温し、3時間20℃において搅拌する。浴液を通気を遮断して減圧下で約50mlの容量となるまで偶々に減圧し、無水エーテル50mlを添加することにより出始細胞のナトリウムスルフアミド塩を定量的な収量で得られる。

b) 前記a)で調製された塩を無水ジオキサン250ml中に溶解し、無水酢酸2.1gを添加後

20℃で40時間強く搅拌する。溶媒を減圧下に除去し、残留物をメタノール50ml中化とり、メタノール性塩酸を用いて酸性に調整する。減圧下に浴膜10mlを除去したのち溶媒で24時間放置し、分離してくる塩化ナトリウムを遠心分離しそして所要の生成物をエーテル40mlを用いて沈殿させる。無定形の固体物質(分解点130~1350)として得られる。

方法C:

実施例15に記載されている方法と同様にして5-アセチルスルフアモイル-2,4'-ジクロル-アセトフェノンおよび1,3-ジメチルオクタノンから得られる。無定形の固体物質(分解点1370以下)である。

実施例28 4-(5-アセチルスルフアモイル-4-クロルーフエニル)-3-

チル-2-イソプロピルイミノ-1,3-テアソリジン-4-オール塩酸塩

方法A:

実施例27/Aに記載されている方法と同様にして4-(5-アセチルスルフアモイル-4-クロルーフエニル)-3-エチル-2-イソプロピルイミノ-1,3-テアソリジン-4-オール臭化水素酸塩から得られる。無定形の固体物質(分解点770以下)である。

方法B:

実施例27/Bに記載されている方法と同様にして3-エチル-4-(4-クロル-3-スルフアモイル-フエニル)-2-イソプロピルイミノ-1,3-テアソリジン-4-オール(融点1750(分解))から無水酢酸およびメタノール性塩酸を用いて得られる。無定形の固体物

特開昭52-51364(18)

実施例2に記載されている方法と同様にして

2-ブロム-4-クロル-5-シクロヘンチルアミノカルボニルスルフアモイル-フエニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

質(分解点710以下)である。

実施例29 4-(4-クロル-5-メチルアミノカルボニルスルフアモイル-フエニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例27に記載されている方法と同様にして4-(4-クロル-5-スルフアモイル-フエニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オールからアシリ化剤としてメチルインシアナートを用いることにより得られる。触点185~187℃(分解)。

実施例30 4-(4-クロル-5-シクロペンチルアミノカルボニルスルフアモイル-フエニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

ル-フエニル)-3-ヒドロキシ-2,3,6,7-テトラヒドロ-5H-チアソロ[3.2-a]ピリミシン臭化水素酸塩

実施例22に記載されている方法と同様にして2-ブロム-4-クロル-5-シクロヘンチルアミノカルボニルスルフアモイル-アセトフェノンおよび3,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジンチオールから得られる。触点180℃(分解)。

実施例35 4-(4-クロル-5-ジエトロブロビルアミノカルボニルスルフアモイル-フエニル)-3-メチル-2-メチルイミノ-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例15に記載されている方法と同様にして2-ブロム-4-クロル-5-ジエトロブロ

2-ベンジルイミノ-4-(4-クロル-5-シクロヘンチルアミノカルボニルスルフアモイル-フエニル)-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例25に記載されている方法と同様にして2-ブロム-4-クロル-5-シクロヘンチルアミノカルボニルスルフアモイル-アセトフェノンおよび1-メチル-3-ベンジル-チオ尿素から得られる。触点165℃(分解)。

実施例32 3-(4-クロル-5-シクロヘンチルアミノカルボニルスルフアモ

ビルアミノカルボニルスルフアモイル-アセトフェノンおよび1,3-ジメチルチオ尿素から得られる。触点203℃(分解)。

実施例34 2-ベンジルイミノ-4-(4-クロル-5-(1-ビペリジルカルボニル-メルスルフアモイル)-フエニル)-3-メチル-1,3-チアゾリジン-4-オール臭化水素酸塩

実施例25に記載されている方法と同様にして2-ブロム-4-クロル-5-(1-ビペリジルカルボニルスルフアモイル)-アセトフェノンおよび1-メチル-3-ベンジル-チオ尿素から得られる。無定形の固体物質(分解点128℃以下)である。

本発明の方法において使用される原料生成物の構造を以下に示す。

I. 一般式Ⅱを有するハログンケトン

1.1 ブロム化による

ジーアセチルスルファモイル-2-ブロム

-4'-クロル-アセトフェノン：

5.5g (0.02モル) のジーアセチルスルファモイル-4'-クロル-アセトフェノンを酢酸エステル30mL中還流冷却器で沸騰状態まで加熱し、次いで酢酸エステル8mL中の臭素水2g (0.02モル) の溶液2mLをすばやく滴下する。反応混合物を冷却して析出する。濾過して溶媒を除去する。融点150℃ (少量のイソプロパノールから)。

同様の方法で表1に示されている一般式IIの2-ブロム-アセトフェノン ($Z = Br$) が得られる。

1.2 アシル化による

ジーアセチルスルファモイル-2,4'-ジブロム-アセトフェノン：

18.8g (0.05モル) の2,4'-ジブロム-3'-スルファモイル-アセトフェノンを約100mLの無水酢酸中で1時間15分間還流煮沸し、反応混合物を冷却して所産の生成物をジイソプロピルエーテル600mLおよび石油エーテル400mLを用いて沈殿させる。融点164℃。

同様の方法で2,4'-ジクロル-3'-スルファモイル-アセトフェノンからジーアセチルスルファモイル-2,4'-ジクロル-アセトフェノンが得られる (融点177℃)。

II. ジーアシルスルファモイル-アセトフェノン
ハログン-ケトン¹の前駆体としての一般式IIは以下のようにして説明される。

表 1

R^3	Z	融点
O_2H_5	Br	146℃ (分解)
CH_3-O-	Br	118℃ (分解)
O_2H_5-O-	Br	131℃ (分解)
CH_3-NH-	Br	152℃ (分解)
$O-C_2H_5-NH-$	Br	109℃ (分解)
 -NH-	Br	112℃ (分解)
 -NH-	Br	135℃ (分解)
 -NH-	Br	170℃ (分解) (アセトニトリルから)
$(O-C_2H_5)_2N-$	Br	178℃ (分解) (エーテル/酢酸エチルから)

II. 1. 前記I.2と同様にしてジーアクロル-3'-スルファモイル-アセトフェノンから無水酢酸を用いてジーアセチルスルファモイル-4'-クロル-アセトフェノン (融点155℃) および無水プロピオニン酸を用いてジーアクロル-3'-プロピオニル-スルファモイル-アセトフェノン (融点150℃) が得られる。

II. 2

a) 23.4g (0.1モル) のジーアクロル-3'-スルファモイル-アセトフェノンをアセトン600mLおよび24苛性ソーダ溶液50mL中に溶解したのち0~5℃に冷却し、この混液でメチルイソシアナート4.5gを滴下する。さらに4時間室温で攪拌し、1.5Lの水を加え、塩酸を用いてpH1~2に調節し、アセトンを留去し、融点性のジーアクロル-3'-メチルアミノカルボニルスルファモイ

ルーアセトフェノン(融点154℃)を沪別する。

b) シクロヘキシルイソシアナート14gを用いる対応する反応により4'-クロルーシクロヘキシルアミノカルボニルスルフアモイル-アセトフェノン(融点172℃)が得られる。

II.3

a) 234g(0.1モル)の4'-クロル-ジ-スルフアモイル-アセトフェノンを無水ジオキサン200ml中で粉末状無水炭酸カリウム27.6gと5時間還流煮沸し、クロル化メチルエステル7.8ml添加後さらに5時間沸騰させる。粗雑を除去し、残留物を水に溶解し、2N塩酸を用いてpH1~2に調整する。無定形に分離してくる4'-クロル-ジ-メトキシカルボニルスルフアモイル-アセトフェノン

(メタノール-水から)。

同様にして4'-クロル-ジ-メトキシカルボニルスルフアモイル-アセトフェノンからそれぞれの操作により下記化合物が製造される。

b) シクロペンチルアミンを用いて、4'-クロル-ジ-シクロペンチルアミノカルボニルスルフアモイル-アセトフェノン(融点168℃)が得られる。

c) ピベリジンを用いて4'-クロル-ジ-ベンタメチレンアミノカルボニルスルフアモイル-アセトフェノンが無定形の油として得られ、これはこの形でその後の操作に用いられる。

d) ジ-ローブロビルアミンを用いて4'-クロル-ジ-ジ-ローブロビルアミノカルボニルスルフアモイル-アセトフェノンが

セトフェノンは少時放置後結晶化する。融点164℃(分解)。

e) クロル化銀エチルエステル9.6gを用いて対応する反応を行うとジ-エトキシカルボニルスルフアモイル-4'-クロル-アセトフェノン(融点106℃)が得られる。

II.4

a) 231g(0.1モル)の4'-クロル-ジ-メトキシカルボニルスルフアモイル-アセトフェノンをジオキサン100ml中のクロルアミン7.5g(0.1モル)と共にオートクレーブ中100℃に6時間加熱する。粗雑を除去し、残留物に水500mlを加え、2N塩酸を用いてpH1~2に調整し、数時間放置後結晶性のジ-クローブチルアミノカルボニルスルフアモイル-4'-クロル-アセトフェノンを沪別する。融点155℃(分解)

無定形の油として得られ、これはこの形でその後の操作に用いられる。

特許出版人 ヘキスト・アクチエンゲゼルシャフト

代理人弁理士 山 下 白

6添付書類の目録

特開昭52 51364(21)

明細書	1通
____面	半通
上申書(優先権主張宣言)	1通
委任状及び 他人出願証明書並びにそれらの訳文 各1通	
優先権主張の為の第1回出願証明書(但し原明細書添付)及びその訳文1件	各1通
願書副本	1通

7.前記以外の発明者

住所 西ドイツ国フランクフルト／マイン、ハイムヒエン
グエーク39番

氏名 ローマン・ムシヤヴェック